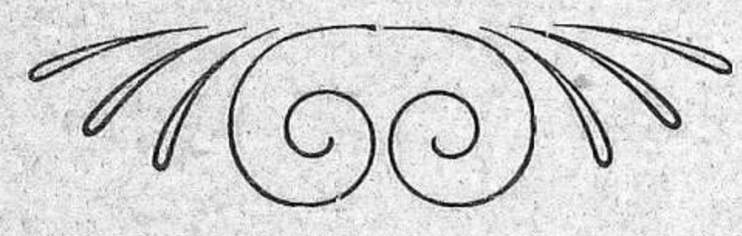
ISTITUTO DI PATOLOGIA E CLINICA MEDICA
DELL' UNIVERSITÀ DI PERUGIA
DIRETTO DAL PROF. R. SILVESTRINI

525

L. RICCITELLI, *aiuto* — G. MANSUINO, *sanitario capo del Comune*

Le sindromi morbose emorragiche secondo i risultati degli ultimi studi sulle emopatie.

(Rivista sintetica).



ISTITUTO DI PATOLOGIA E CLINICA MEDICA
DELL' UNIVERSITÀ DI PERUGIA
DIRETTO DAL PROF. R. SILVESTRINI

L. RICCITELLI, *aiuto* — G. MANSUINO, *sanitario capo del Comune*

Le sindromi morbose emorragiche secondo i risultati degli ultimi studi sulle emopatie.

(Rivista sintetica).

Gli studi più moderni sulla patologia del sangue, sulla sua morfologia e sulle variazioni chimiche del plasma in stati normali ed anormali, nonchè le ricerche sulle avitaminosi hanno si può dire trasformato completamente il capitolo delle *Sindromi morbose emorragiche* sia nella sistematica sia nella interpretazione patogenetica ed etiologica di esse. Noi vogliamo rapidamente e sinteticamente raccogliere quanto permetta al medico di essere al corrente delle nuove vedute che additano vie luminose a nuove ricerche.

Non più di sette anni or sono colla denominazione di *diatesi emorragiche* si designavano forme morbose diverse che come nota caratteristica avevano la tendenza alle *emorragie spontanee o provocate da lesioni minime.* Il Carnot nel XIII Cong. di Med. (Parigi, ottobre 1912) sulla patogenesi delle sindromi emorragiche parlava di sindromi di origine estrinseca (tossinfettiva, tossica ecc.) e di origine intrinseca (epatica, renale, surrenale, ematica ecc.). Si parlava di un'etiologia molto oscura, di differenze anatomopatologiche molto vaghe fra le varie forme; un po' più nettamente venivano descritte le differenze cliniche. In ogni modo nelle *diatesi emorragiche* erano raggruppati dallo stesso Morawitz lo scorbuto, la malattia di Barlow, il morbo maculoso e l'emofilia; altri vi aggiungevano e la malattia di Winckel e l'emoglobinuria parossistica, per quanto naturalmente da tutti fosse riconosciuta alle diatesi emorragiche una etiologia diversa e già il Morawitz avesse notato che in alcune prevaleva l'alterazione vasale (scorbuto e porpora) ed in altre (emofilia) l'offesa fosse nella massa sanguigna, ed egli adom-

brasse già il concetto dei rapporti esistenti fra coagulazione, trombosi e agglutinazione delle piastrine in queste emopatie.

Senza entrare in dettagli circa la sintomatologia di queste affezioni descritte dagli autori sino a poco tempo fa, ci soffermeremo a rilevarne alcuni dati essenziali da essi notati.

Del *morbo maculoso* di Werlhof, secondo i più ad etiologia ignota, si son distinte 5 forme:

1. porpora semplice con emorragia solo della cute. 2. porpora emorragica con emorragie della pelle e delle mucose. 3. peliosi reumatica con emorragie della pelle e disturbi articolari. 4. porpora addominale o di Henoc con emorragie cutanee, intestinali e dolori delle articolazioni. 5. porpora fulminante con sole emorragie cutanee ad esito letale rapido.

La *porpora senile* di Unna sarebbe da considerarsi a sè, e viene messa in relazione con un'offesa vasale generalizzata.

Per timore di dilungarci troppo non distendiamo la classificazione delle porpore data dal Martelli che del resto non è essenziale allo scopo della nostra trattazione e passiamo in rivista le altre diatesi, sempre esponendo i dati essenziali fino a poco tempo fa vigenti nella nosografia.

Negli *stati scorbutici* son compresi lo *scorbuto vero* e *il morbo di Barlow*. La caratteristica del primo è di presentarsi in modo epidemico e di avere una compartecipazione precoce e vasta delle gengive; è ad etiologia ignota; solo si conosce che è in rapporto con l'alimentazione povera di vegetali freschi. Le note salienti del secondo sono le emorragie sottoperiostee e il presentarsi nei lattanti alimentati con latte bollito.

L'affezione ossea — costituita da una trasformazione del midollo in connettivo embrionale e da un arresto dell'ossificazione encondrale e pericondrale — è il fatto primario, la diatesi emorragica è il fatto secondario.

L'*emofilia* ha la caratteristica di avere la tendenza alle emorragie non come stato transitorio, ma come condizione congenita e permanente. La genesi di questa malattia è stata posta dalla maggioranza degli autori in una diminuzione del fibrinogeno o degli ioni di Ca, in un eccesso di antitrombina e in una insufficienza dei fibrinfermenti, trombochinasi ecc. (Sahli, Weil, Fronto ecc.).

Nulla crediamo opportuno di dire circa il *morbo di Winckel* o *cianosi afebbrile itterica perniciosa con emoglobinuria* e circa l'*emoglobinuria parossistica* che i più, come già dicemmo, di staccano dal capitolo delle sindromi emorragiche per porre le due affezioni in quello delle emolisi vere e proprie.

Se diamo uno sguardo alle considerazioni sulle suddette forme ci accorgiamo che gli studiosi dell'argomento diedero una eccessiva importanza per la produzione dei fenomeni morbosi ad alterazioni vasali, ma sopra tutto alle alterazioni della coagulazione. Gli studi sul sangue vennero poi intensificandosi sempre più e, alla luce delle nuove ricerche, le forme morbose di cui parliamo vanno perciò acquistando nuovi caratteri differenziali.

Si conosce ora che non solo la patologia della coagulazione, ma svariati altri fattori sono responsabili del presentarsi e della tenacità delle emorragie. Le ricerche di Hayem del 1900 hanno avuto la loro conferma negli studi recenti circa la non costante concordanza fra tempo di coagulazione e di sanguinamento. Le ricerche dell'Aschoff hanno dimostrato a sufficienza che i vasi sanguinanti si chiudono non già per fibrina, ma per trombi di piastrine e il Duke e gli autori a lui posteriori hanno posto in evidenza il rapporto frequentissimo fra tempo di sanguinamento e numero di piastrine. Inoltre uno studio più accurato delle alterazioni vasali — mediante la ricerca sistematica del fenomeno di Rumpel-Leede e del fenomeno di Hechtsche e la prova di Hesse, di quella del Koch (puncture test) — ha portato a riconoscere l'importanza vera di tali alterazioni in alcune diatesi Cosicchè oggi si può dire che patogeneticamente le sindromi emorragiche vengono distinte due gruppi: uno è legato ad una alterazione del sangue essenzialmente, uno ad una predominante malattia vascolare.

Ma non bastano queste distinzioni; le indagini sul fenomeno della coagulazione hanno portato ad interpretazioni nuove dei morbi di cui ci occupiamo. Si è visto ad esempio che un sangue poverissimo di piastrine può, in vitro, coagulare normalmente; allora si è detto che la sorgente del citozima o della trombochinasi non è nelle piastrine bensì nel plasma e che gli elementi figurati hanno la parte di catalizzatori. D'altra parte si è visto

che il tempo di sanguinamento non è sempre in rapporto col numero di piastrine poichè eminenti ematologi (Morawitz, Full, Montanus ecc.), han visto un tempo di sanguinamento normale con una trombopenia notevole (al disotto di 20,000 trombociti). In questo senso parlano i risultati delle esperienze sulla estirpazione della milza (Kaznelson ed altri) per cui in un primo tempo avviene un aumento del valore delle piastrine, in un secondo tempo i valori delle piastrine invece si abbassano senza che tuttavia si abbiano emorragie. Per questo il Cori per esempio afferma senz'altro che dalla milza viene preparata una sostanza capace di danneggiare i vasi. Non si può nulla di sicuro asserire circa questi fenomeni, *solo si può dire che la mancanza di piastrine e le alterazioni vasali assai frequentemente si presentano insieme.* Questi concetti di ematologia ed altri che esporremo in seguito, non essendo qui opportuno, ci dicono che i quadri morbosi emorragici considerati sotto questi punti di vista non possono esser più sottoposti alle stesse interpretazioni etiologiche e patogenetiche degli autori precedentemente citati, come già accennammo. Non solo, ma dobbiamo aggiungere che sotto il titolo di sindromi emorragiche, malgrado che presentino alterazioni vasali ad alcune di queste molto simili, non possono esser più raggruppate e lo scorbuto e il morbo di Barlow essendo ormai pacifico che qui noi siamo in presenza di *avitaminosi* in cui le emorragie sono fenomeni secondari, nè tanto meno l'emofilia è da considerare una sindrome emorragica poichè le emorragie non sono nè multiple, nè spontanee, ma solo si presentano in seguito a traumi.

Dopo aver accennato alle nuove conquiste ematologiche in rapporto alle emorragie e alle diatesi emorragiche, dopo aver fatto le grandi divisioni in quelle forme che prima tutte erano raggruppate sotto una unica denominazione generica, veniamo a parlare partitamente di ognuna di esse e a svolgere più ampiamente alcuni concetti sulla coagulazione e la trombopenia e atrombopenia già solo adombrati. Naturalmente, pur il titolo del nostro lavoro indicando che la nostra trattazione è circa le diatesi modernamente lumeggiate, tuttavia dobbiamo parlare, per

farne risaltare le differenze notevoli, degli altri morbi per solito con quelle raggruppati.

Scorbuto. — Per diagnosticarlo è necessaria dapprima una anamnesi che parli di una dieta avitaminica pregressa. I primi sintomi son dati da emorragie iniziali al lato interno delle cosce nel punto della fuoriuscita dei peli — emorragie che si possono confondere con noduli di *acne* e con la *Cheratosis soprapapillare* se non si trovano le concomitanti stomatiti scorbutiche caratterizzate da tumori rosso-bleu circinnati, leggermente sanguinanti e spesso ulcerati. Tanto questa stomatite tuttavia, qnanto l'emeralopia e la cecità notturna degli scorbutici possono mancare. È positivo il fenomeno di Rumpel-Leede nelle parti provviste di peli. Le emorragie non si riscontrano al viso. ma solo nella metà inferiore del corpo. Talvolta le emorragie sono muscolari. E' talvolta evidente il *fenomeno di Hampelmann*: la pressione di uno pseudotumore formato da un' emorragia muscolare dà una caratteristica convulsione di tutte quattro le estremità. I tempi di coagulazione e di sanguinamento sono quasi sempre normali; il numero delle piastrine è talvolta normale, talvolta diminuito (Humber).

Complessivamente, dalle ricerche sul sangue, risulta dunque che lo scorbuto non è un'emopatia. Tutto fa credere invece che la patogenesi risieda in una alterazione dei vasi che si rendono perciò più permeabili.

Un quadro così fatto si può confondere solo fino a un certo punto con la porpora di Henoc. In seguito ne parleremo. Qui vogliamo aggiungere che alla diagnosi differenziale giova anche il criterio ex iuvantibus. Non è necessario intrattenersi sul morbo di M. Barlow, differenziandosi dallo scorbuto solo perchè esso si manifesta nell'età dell'allattamento. Guarisce, come lo scorbuto, con la somministrazione di *vitamina C.*

Emofilia: mentre nello scorbuto l'alterazione è nei vasi, qui è nella massa del sangue; pur essendo le emorragie sempre traumatiche e difficilmente frenabili; *infatti il fenomeno di Rumpel-Leede e la prova della suzione di Hect sono negative.* Qui il fenomeno essenziale è dato dal prolungamento del tempo di coagulazione, pur rimanendo normale il numero delle piastrine e non essendo sempre alterato il tempo di sanguinamento: solo

si può vedere la mancanza di agglutinazione delle piastrine nei vasi di maggior calibro. Essenzialmente qui manca lo sviluppo della trombina, di quel corpo cioè che trasforma il fibrinogeno in fibrina, come avviene nelle tenaci emorragie degli epatici.

Cosicchè la diagnosi di emofilia si può porre solo con i seguenti criteri: morfologia del sangue normale — assenza di alterazioni vasali — tempo di emorragia normale o anche discretamente allungato — notevole ritardo del tempo di coagulazione in vitro.

Quando, per malattie epatiche specialmente, si presenti il medesimo quadro, la diagnosi differenziale si può porre ricordando che l'emofilia è ereditaria secondo le regole di Zossen: *le donne trasmettono la malattia ad una parte della loro discendenza maschile. Gli uomini non trasmettono l'emofilia; l'emofilia nelle donne non si presenta.* Eppure, si obietterà, stati emofilici sono stati visti anche nelle donne. Questi, secondo il Morawitz, non sono veri stati emofilici, bensì forme di trombopenia. Anche i casi di fibropenia descritti da Salomon, Rabe ecc. non rientrano nel quadro dell'emofilia. Neppure sono forme di emofilia questi quadri in tutto simili ad essa ma che hanno in più una mancanza completa di piastrine (Glantzmann). Questi sono casi di *tromboastenia ereditaria.* Tutte queste sindromi trovate nel sesso femminile, si possono differenziare osservando l'enorme diminuzione del numero delle piastrine e la contemporanea normalità del tempo di coagulazione, in confronto del quadro ematologico dell'emofilia vera e propria.

Porpore. — I concetti unitari di queste sindromi, specie dopo le ricerche di E. Frank e Glantzmann, non si possono più mantenere. È necessario distinguere sindromi emorragiche con alterazioni essenziali del sangue da quelle con alterazioni vasali dominanti, come già accennammo al principio di questo riassunto. Il segno differenziale è dato dal comportamento dei trombociti; per cui Frank e W. Schultz parlano di *una porpora trombopenica* e di una *porpora atrombopenica.*

Alla prima è stato conservato dal Glantzmann il nome di *Morbo di Werlhof.* Eccone i sintomi. Clinicamente fenomeni mutevoli: accanto a casi con decorso fulminante ne esistono a decorso lentissimo. Assenza di dolori articolari; presenza di emorragie

— estese o piccole — nelle mucose e nella cute delle estremità, del tronco, del viso, nell'intestino senza dolori concomitanti, nel rene con consecutiva ematuria, senza nefrite emorragica. Assenza di febbre Ematologicamente: Rumpel-Leedé, prova della ventosa, prova del Koch presenti. Tempo di emorragia prolungato fortemente, normale il tempo di coagulazione. Trombociti al disotto del valore critico di 35,000. Gli altri elementi figurati possono giungere fino alla *aleucia* emorragica, quadro simile alla anemia aplastica di Erlich, per atrofia degli elementi midollari delle ossa. Mancanza di espressione dal siero del cruore per mancanza di piastrine che talvolta — le rare presenti — sono giganti (sintoma della irretrattilità del coagulo).

Dalla porpora trombopenica acuta si distacca, perchè si manifesta con emorragie periodiche per anni ed anni, la così detta *porpora trombopenica cronica intermittente* di Frank la quale trova il suo momento patogenetico in un disturbo costituzionale dell'apparecchio piastrinoformatore per cui si verrebbe a formare una *tromboastenia latente* che si renderebbe manifesta in determinati periodi e in determinate occasioni (premestruo per esempio).

Vi sono inoltre forme di *porpora trombopenica* sintomatica in seguito a malattie varie: tifo, vaiuolo, malaria, sepsi, scarlattina, difterite, tubercolosi, lues, leucemia acuta, anemia aplastica, tumori delle ossa, stadi finali dei vizi cardiaci, intossicazioni da benzolo, 606 ecc. Se una di tali malattie pregresse è ben netta nell'anamnesi, la *porpora trombopenica sintomatica* è ben diagnosticabile, altrimenti no. L'alta febbre, lo stato generale grave, la leucopenia con relativa linfocitosi son fenomeni delle porpore secondarie, ma incostanti e variabili. La diagnosi differenziale apparirà anche più difficile se si pensa che *l'anemia aplastica di Erlich* per alcuni è lo stadio terminale di una trombopenia essenziale, mentre per altri è il risultato di un'atrofia del midollo osseo dovuta a intossicazione o a fatti settici che distrugge le cellule giganti del midollo stesso, creatrici (secondo Morawitz), delle piastrine.

E poi, in realtà, poichè questa porpora sintomatica non in tutti gli individui si manifesta, perchè si determini son neces-

sari forse momenti predisponenti costituzionali a noi ancora sconosciuti.

Debbo aggiungere, a scopo diagnostico, anzi per porre sempre più in evidenza la difficoltà di una diagnosi differenziale, che alcune porpore che si verificano nel decorso delle malattie infettive — tifo esantematico, meningite, alcune sepsi — non rientrano nelle diatesi emorragiche poichè le petecchie sono prodotte da azione tossica dei germi e dai germi stessi sulle pareti vasali, ma l'azione di queste tossine o dei germi non sempre si può porre in evidenza per escludere il concetto di una alterazione sanguigna.

Porpora di Henoc o *atrombopenica*. Ha la sintomatologia di una malattia infettiva: disturbi dello stato generale, elevazioni termiche e poi emorragie a *poussées* che sono nel medesimo stadio di sviluppo, specialmente nelle estremità, compartecipazione della mucosa buccale più vivamente che nella trombopenia essenziale, ondate di petecchie nella stazione eretta (vecchia porpora ortostatica), contemporanea presenza di efflorescenze diverse (eritemi, orticaria, edemi) che non sono nella trombopenia essenziale, algie articolari (porpora reumatica dei vecchi autori), algie addominali (porpora addominale) che accompagnano le emorragie intestinali, nefrite emorragica. A ciò è da aggiungere — segno ematologico importante — la leucocitosi e sopra tutto numero delle piastrine assai elevato con tempo di sanguinamento e coagulazione normali: segni tutti questi appartenenti non a più porpore come i vecchi autori affermavano, ma ad un'unica porpora.

La patogenesi è vascolare e le alterazioni dei vasi (tossicosi capillare emorragica di Frank) assomigliano a quelle che avvengono in essi nella ipersensibilità verso le albumine e specialmente nella malattia da siero, da cui la denominazione di Glanzmann alla porpora di Henoc, di *porpora anafilattoide*. Il complesso dei sintomi elencati mi dispensa dal porre la diagnosi differenziale fra questa e quella trombopenica nonchè lo scorbuto e l'emofilia.

Stabilita la *classificazione etiogenetica* delle antiche sindromi emorragiche e visto così che lo scorbuto è un'avitaminosi, l'emofilia una malattia eredofamigliare e le porpore solo esse sono

alterazioni sanguigne, diciamo brevemente se sia possibile, con i sintomi descritti di queste ultime, stabilire una classificazione etiogenetica anche per esse. La trombopenia e la leucopenia, sebbene importanti, non sempre assolutamente si trovano nelle porpore idiopatiche e non sempre sono assenti da quelle sintomatiche. L'ereditarietà della *trombopenia cronica essenziale* la fa sopra tutto distaccare dalle altre forme e la può far considerare come un'unità nosologica. L'*atrombopenia vascolare* o di Henoc può esser pure considerata a sè per l'andamento proprio di una infezione.

Data questa divisione ci domandiamo in quale gruppo dobbiamo porre la porpora fulminante di Henoc, l'anemia aplastica, le emorragie cutanee di alcune malattie esantematiche.

È necessario, a questo scopo, corredare di nuove indagini probative le nostre cognizioni odierne.

Dopo questo prospetto sintomatologico e il tentativo di classificazione delle diatesi emorragiche alla luce delle nuove conquiste, non possiamo chiudere la nostra rivista senza accennare più chiaramente alle teorie che, specialmente in Francia, si contendono il campo circa la patogenesi della *porpora trombopenica essenziale* che i francesi chiamano *emogenia.*

Essi invocano tre teorie che non si escludono a vicenda ma si completano: *teoria midollare, teoria splenica, teoria epatica.* Le turbe riguardanti la coagulazione determinate da alterazioni funzionali di questi organi agiscono su soggetti che presentano segni di disfunzione o note latenti di disfunzione endocrina.

Gli autori francesi, pur ammettendo la tripla patogenesi, danno una prevalente importanza alla patogenesi epatica, cosicchè Emile Weil e Iseh-Wall affermano che l'*emogenia* o trombopenia essenziale è una diatesi angioematica, acquisita o ereditaria, condizionata da tare funzionali dell'insieme del sistema emopoietico (fegato, milza, midollo osseo) ma fra esse le modificazioni epatiche meritano un posto di prim'ordine. Nei soggetti inoltre affetti dalla sindrome diatesica, essi ammettono turbe funzionali costituite da distiroidismo, da fenomeni abnormi dell'ipofisi, delle capsule surrenali, del testicolo, alterazioni del sistema nervoso vegetativo e inoltre, come tara ereditaria, la tubercolosi e la sifilide, specialmente la sifilide ereditaria.

Questi ultimi dati etiologici e patogenetici, che i suddetti autori asseriscono di aver trovato in quasi tutti i pazienti, daranno complessità maggiore al problema delle diatesi emorragiche che, pur essendo arrivato ad un buon punto verso la sua risoluzione, ancora abbisogna di molti chiarimenti onde poter stabilire definitivamente quale apparato abbia importanza fondamentale nella sua patogenesi.

BIBLIOGRAFIA

Mohr. Staehelin. — Trattato di medicina interna.

Ferrata. — Emopatie p. 1ª e 11ª.

Martelli. — Malattie del sangue.

Haematologica, vol. I. fasc. I.

P. Foà. — Sangue e organi ematopoietici. Vol. I, P. 1ª del trattato di Anotomia Patologica.

P. Emile-Weil. — Gli stati emorragipari cronici (« Journal Médical Français », genn. 1922).

Id. e Bocage e Isch-Wall. — I tempi di sanguinamento negli epatici (Soc. Méd. des Hôp., Maggio 1922).

P. Emile Weil-Isch-Wall. — Pathogénie de l'Hémogènie (« Presse Medic. », n. 21, 1923.

Morawitz. — Diagnosi differenziale delle diatesi emorragiche (« Klin. Med. », n. 3, 1923).

Estratto dal giornale « LA DIAGNOSI »

Fascicoli XIII-XIV — Gennaio-Giugno 1923